

原 著

徳島県における急性肺血栓塞栓の診断と治療の現状 ー徳島肺塞栓研究会による多施設合同研究結果ー

鈴木 直 紀, 日 浅 芳 一

徳島肺塞栓研究会

(平成20年5月12日受付)

(平成20年6月9日受理)

はじめに

急性肺血栓塞栓症は日本では従来まれな疾患と考えられていたが、最近わが国においても増加してきており、決してまれな疾患とはいえなくなった。また、エコノミークラス症候群としてマスコミなどでも注目されている疾患である。術後の安静臥床が長くなった患者では注意しなければならない術後合併症の一つでもある。日本における急性肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症予防ガイドライン¹⁾が2004年に公表され、日常診療を行う上でも急性肺血栓塞栓に対する適切な診断や治療は重要となってきた。今回われわれは、多施設共同で徳島県における急性肺血栓塞栓の診断や治療実態に関する調査を行った。

方 法

対象は生前診断された急性肺血栓塞栓例である。徳島県内の協力医療機関17施設に調査票を配布し、発症後30日までの予後を記入した後に回収した。調査期間は2005年10月から2007年9月までの2年間であった。全症例数は43例で、調査票回収症例数は30例(回収率70%)であった。

結 果

1) 患者背景

平均年齢は70.7±5.3歳、男性7例、平均身長155.3±10.1cm、平均体重は60.4±1.8kg、BMIは22.4±0.5、喫煙症例は5例(17%)であった。

2) 受診時の重症度別分類

心肺停止状態が5例(16%)、心原性ショックが6例(19%)、心原性ショックではないが右心負荷を認めるものが17例(55%)、心原性ショックも右心負荷も認めない症例が2例(10%)であった。発症形態としては、23例(77%)が急性肺血栓塞栓で7例(23%)が慢性肺血栓塞栓の急性増悪例であった(図1)。

3) 発症場所

院外発症が20例(64%)、院内発症が10例(34%)であった(図2)。院内発症例10例の発症時の入院担当科は、循環器科2例、脳神経外科2例、消化器外科2例、整形外科2例、婦人科1例、精神科1例であった。

4) 発症機転と素因、予防処置の有無

発症機転としては、起立時12例(40%)、排尿排便時5例(17%)、体位変換時2例(7%)、発症機転が不明

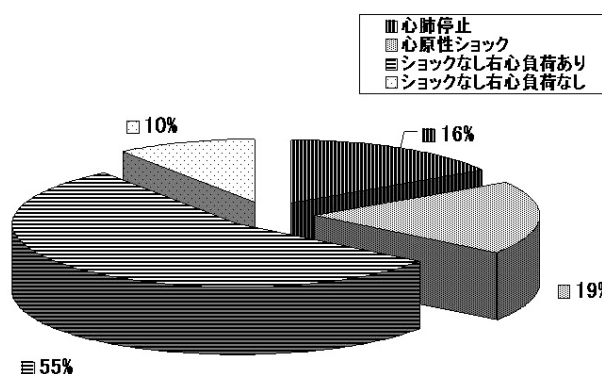


図1. 受診時の重症度別分類

心肺停止状態が5例(16%)、心原性ショックが6例(19%)、心原性ショックではないが右心負荷を認めるものが17例(55%)、心原性ショックも右心負荷も認めない症例が2例(10%)であった。

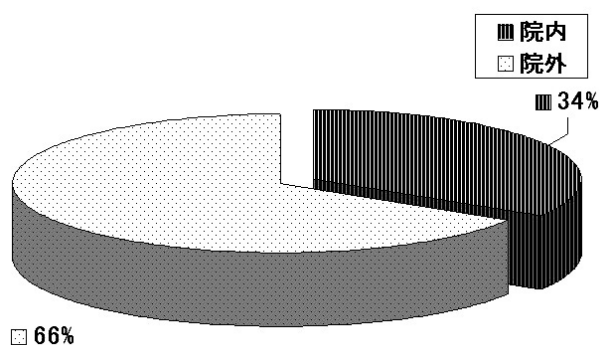


図2. 急性肺塞栓を発症した場所
院外発症が20例（67%）、院内発症が10例（33%）であった。院内発症例10例の発症時の入院担当科は、循環器科2例、脳神経外科2例、消化器外科2例、整形外科2例、婦人科1例、精神科1例であった。

なもの12例（40%）であった。来院時の症状や所見では、呼吸困難が27例（89%）と最も多く、胸痛18例（60%）、冷汗13例（43%）、咳8例（27%）、動悸9例（30%）、発熱2例（6%）、血痰1例（3%）であった（図3）。複数回答可能とした質問において発症素因と考えられるもの（表1）は、肥満12例（40%）、長期臥症10例（33%）、手術後6例（20%）、プロテインS欠損症1例（3%）、プロテインC欠損症1例（3%）、悪性疾患の合併1例（3%）、ステロイド内服1例（3%）、中心静脈カテーテル挿入1例（3%）、脳血管障害であった。また、発症素因が不明なものは7例（23%）であった。肺血栓塞栓に対する予防処置がとられていたものは、対象例全体の23%であった。予防処置の内容としてはワーファリン

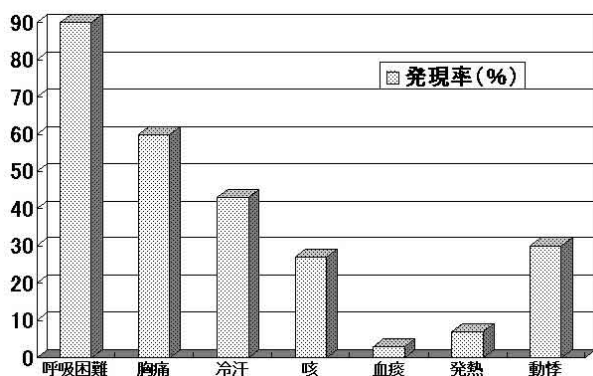


図3. 受診時の自覚症状
呼吸困難が27例（89%）と最も多く、胸痛18例（60%）、冷汗13例（43%）、咳8例（27%）、動悸9例（30%）、発熱2例（6%）、血痰1例（3%）であった。

表1. 急性肺塞栓の誘引と考えられるもの（複数回答）

肥満	12	(40%)
長期臥床	10	(33%)
手術後	6	(20%)
中心静脈カテーテル挿入	1	(3%)
悪性疾患の合併	1	(3%)
プロテインC欠損症	1	(3%)
プロテインS欠損症	1	(3%)
脳血管障害	2	(6%)
ステロイド内服	1	(3%)
不明	7	(23%)

内服が2例、ワーファリン内服とヘパリン静脈注射が1例、医療用ストッキングの着用が2例、抗血小板薬内服が1例、機械的な下肢圧迫装置の装着が1例であった。

5) 急性肺塞栓の確定診断

急性肺血栓塞栓の確定診断に用いた診断方法（複数回答）では、経胸壁心エコー検査19例（63%）、造影CT検査18例（60%）、肺血流スキャン7例（23%）、肺動脈造影3例（10%）、核磁気共鳴検査（MRI）0例（0%）、経食道エコー0例（0%）であった。

6) 深部静脈血栓の検索

深部静脈血栓の検索は、全体の67%、死亡例を除いた場合は86%に行われていた。全症例のなかで43%に深部静脈血栓を認め、33%は深部静脈血栓を認めず、24%は未検査または無回答であった（図4）。深部静脈血栓の診断方法としては、血管エコーが68%と最も多く、造影

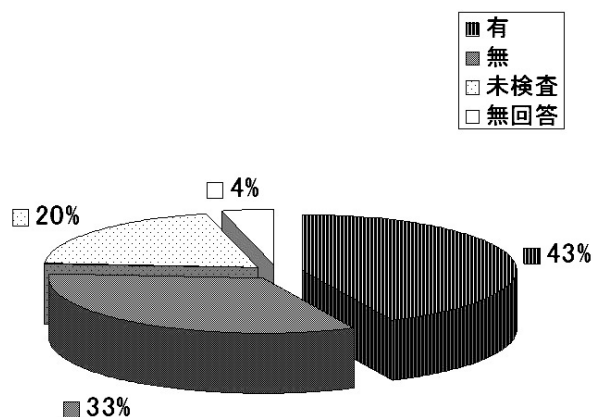


図4. 深部静脈血栓の有無
深部静脈血栓の検索は、全体の67%、死亡例を除いた場合は86%に行われていた。全症例のなかで43%に深部静脈血栓を認め、33%は深部静脈血栓を認めず、24%は未検査または無回答であった。

CTが12%, 静脈造影が3%, MRIを用いた検索は行われていなかった。深部静脈血栓の検索時期は、発症当日もしくは翌日が10例と最も多く、ほとんどの症例が急性肺血栓塞栓発症1週間以内に検索を行っていた。また、Dダイマーの検索が行われた症例は28例中16例(57.1%)で、Dダイマーの検査を行った症例では全てが異常値を示していた。

7) 急性肺塞栓に対する治療および処置

急性肺血栓塞栓に対する薬物治療(図5)として、未分画ヘパリンが83%, 低分子ヘパリンが7%, ワーファリンが60%, ウロキナーゼ23%, t-PA10%, 強心薬23%, 抗血小板薬0%であった。薬物治療以外の処置や治療(図6)として、人工呼吸管理を行った症例は20%, 経皮的な心肺補助装置の挿入は7%, カテーテル血栓吸引術は10%, 永久留置型下大静脈フィルターは40%に施行さ

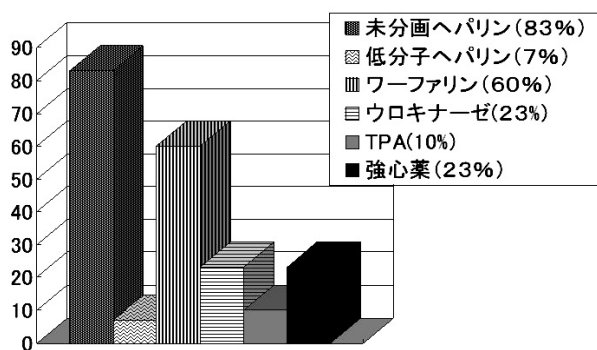


図5. 急性肺塞栓に対する薬物治療

急性肺塞栓に対する薬物治療としては、未分画ヘパリンが83%, 低分子ヘパリンが7%, ワーファリンが60%, ウロキナーゼ23%, t-PA10%, 強心薬23%, 抗血小板薬0%であった。

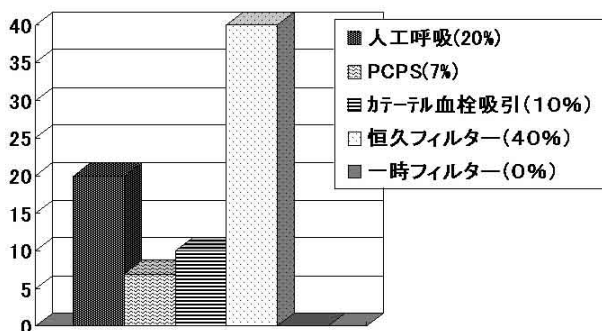


図6. 急性肺塞栓に対する非薬物治療

薬物治療以外の処置や治療として、人工呼吸は20%, 経皮的な心肺補助装置の挿入は7%, カテーテル血栓吸引術は10%, 永久留置型下大静脈フィルターは40%の症例に行われていた。

れていた。一時留置型下大静脈フィルターの留置を行った症例はいなかった。

8) 短期予後

治療に対する反応(図7)では、著明改善が17例(57%), 軽度改善が5例(20%), 不変-悪化が7例(23%)であった。30日の短期予後では、死亡した症例は8例(26%)であった。そのうち、初回発作もしくは24時間以内に死亡したのは6例(75%), 24時間以後は2例(25%)であった。24時間以後に死亡した症例の死亡原因は、肺血栓塞栓再発と呼吸不全のそれぞれ1例であった。初回発作もしくは24時間以内に死亡した症例を除いた場合、治療により改善する症例の割合は96%と良好であった。

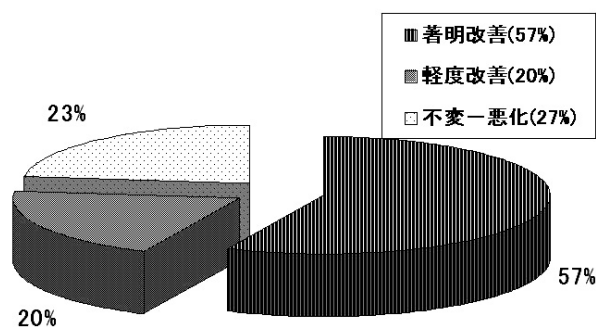


図7. 急性肺塞栓の治療に対する反応

急性肺塞栓入院治療に対する反応では、著明改善が17例(57%), 軽度改善が5例(20%), 不変-悪化が7例(23%)であった。

考 察

深部静脈血栓と急性肺血栓塞栓は同じ疾患が異なる形で現れたものであり、近位部の深部静脈血栓患者の大部分で症候性もしくは無症候性の肺塞栓が認められ、その逆も当てはまる²⁾。深部静脈血栓症患者の大部分は適切な抗凝固療法を行えば死亡することは無いが、急性肺血栓塞栓を伴う患者では深部静脈血栓単独に比べて発症後1年以内に再発により死亡する確率が4倍近く高い(1.5%対0.4%)ことが判明した³⁾。急性肺血栓塞栓の診断・治療とともに深部静脈血栓の予防処置や退院後の抗凝固薬の継続、生活指導などを含めた包括的な治療が望まれる疾患である。

日本では、年間で100万人当たり28人の割合で急性肺血栓塞栓を発症していると報告されている¹⁾。今回の結果は、徳島県の人口を82万人とすると、徳島県で発症した肺血栓塞栓の半数以上は把握できていたと考えられた。

本研究では、急性肺血栓塞栓の30日死亡率は26%と高率で、死亡例の75%が当日に死亡していることがわかった。2006年の日本における肺血栓塞栓の予後報告⁴⁾では、30日死亡が6%で診断当日の急変は8%であり、患者背景などに違いがあることを考慮しても今回の対象患者における急性肺血栓塞栓による死亡率や当日の急変例が多いと思われた。これは、急性肺血栓塞栓のスクリーニング方法として有用とされるDダイマーの検索率が本研究では57%であるが、国内の他の報告ではDダイマーの検索率は80-90%と高率であり、本県における肺血栓塞栓症例に対するDダイマーの検索率がかなり低いことが分かった。このことから、本県における深部静脈血栓症のスクリーニングや肺血栓塞栓の診断方法などに問題があるのではないかと考えられた。また、今回の調査では発症から診断や治療開始までの時間経過が調査項目に入っていないが、山間部や河川が多く搬送に時間を要する徳島県特有の地理的条件により搬送などに時間を要する症例も含まれている可能性がある。急性肺血栓塞栓は、急性心筋梗塞などと同様に時間の経過とともに全身状態が悪化することが多いため、心原性ショックを伴う重症例の場合は、経皮的心肺補助装置の挿入や血栓溶解療法などが可能な施設へのヘリコプターなどを用いた早期搬送のシステム作りも必要と思われる。

今回も急性肺血栓塞栓の診断法として60%の症例にマルチスライスCTが利用されており、従来の肺血流シンチや肺動脈造影に代わる診断方法として利用されていることがわかった。近年の画像診断法として、マルチスライスCTによる肺血栓塞栓、深部静脈血栓診断の精度が高くなってきていることから、早期診断に有用であると認識されているようである。低侵襲で早期に確定診断が可能であるマルチスライスCTが、急性肺血栓塞栓の診断と病状の把握において非常に有用と考えられ、今後も積極的な使用が望まれる⁵⁾。

深部静脈血栓症の有無についてのスクリーニングは、大部分の症例で下肢エコーを用いて実施されており、一部に造影剤を用いたマルチスライスCTが利用されていた。また、急性肺血栓塞栓症例の約4割の症例に永久留置型下大静脈フィルター留置が行われていた。下大静脈静脈フィルターの適応や有効性については十分には実証されたものではないが、肺血栓塞栓の予防効果や合併症の観点からは臨床的に有用であるとの報告も多い。抗凝固療法が禁忌の場合や十分な抗凝固療法を行っても肺血栓塞栓の再発を繰り返すような症例は下大静脈静脈フィル

ターの適応である。また、数週間以内に病態の回復が見込まれる場合には一時留置型のフィルターも考慮されるべきであるとされている。

治療においては、肺血栓塞栓に対する治療として血栓溶解療法を行った症例は全体の33%と予想よりも少なく、ヘパリンとワーファリン併用などの抗凝固療法を中心に治療が行われていたことが分かった。血栓溶解療法を施行した症例について、消化管、頭蓋内出血や輸血を必要とするような出血の重大合併症は報告されなかった。血栓溶解薬が重大な副作用なく使用されていることは、症例の重症度や出血のリスクを考慮しながら適性に使用されているためと考えられた。

近年、日本においても急性肺血栓塞栓に関する疫学調査が行われているが全国規模のものがほとんど^{6,7)}で、地方都市における研究は少ない。今回の結果から、急性肺血栓塞栓に対する適切な早期診断と治療の必要性と本県特有の問題点などを認識することができた。

本研究の問題点としては、症例数が少なく、アンケート回収方式であるため全ての肺血栓塞栓症例を把握できておらず、軽症例や肺血栓塞栓疑い例は除外されている可能性があること。発症から診断、治療までの時間経過が正確に把握できていないこと。肺血栓塞栓の長期予後が追跡できておらず、慢性期の死亡率やワーファリンなどの内服薬の効果や下大静脈フィルター留置の予後改善効果については検討できていないことなどが挙げられる。

結 語

本研究は徳島県における肺血栓塞栓の診断・治療に関する初めての疫学調査である。最近の日本の他の報告に比べて、本県の急性肺血栓塞栓の30日死亡率が高く、肺血栓塞栓の早期発見治療や積極的な予防策などのさらなる啓蒙が必要と思われた。

謝 辞

徳島肺塞栓研究会に参加し、協力していただいた以下の17施設の先生方に感謝いたします。(敬称略)

阿南医師会中央病院 小崎 裕司、阿南共栄病院 天満 仁、麻植協同病院 河野 和弘、川島循環器クリニック 西内 健、健康保険鳴門病院 田村 克也、国保勝浦病院 平賀 隆、碩心館病院 矢野 勇人、手束病院 佐藤 浩充、徳島県立中央病院 藤永 裕

之, 徳島県立三好病院 井内 新, 徳島市民病院 岩城 正輝, 徳島赤十字病院 日浅 芳一, 鈴木 直紀, 徳島大学医学部附属病院 赤池 雅史, 若槻 哲三, つるぎ町立半田病院 中矢 修一郎, 東徳島病院 石本 武男, ホウエツ病院 林 秀樹, 成田病院 藤野 正晴

文 献

- 1 安藤太三, 鷹儀成二, 栗山喬之, 小林高尾 他: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン (2002-2003年度合同研究班報告). *Circulation Journal*, **68**(Suppl. IV): 2004
- 2 Buller, H., Agnelli, C. G., Agnelli, G., Hull, T. M., *et al.*: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, **126**: 401S-428S, 2004
- 3 Douketis, J. D., Kearon, C., Bates, S., Ginsberg, J. S., *et al.*: Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*, **279**: 458-462, 1998
- 4 佐久間聖仁, 中村真潮, 中西宣文, 白土邦夫 他: 急性肺塞栓症の診断と治療—第4回症例登録データから—. *Therapeutic Research*, **28**: 130-131, 2007
- 5 Quiroz, R., Kucher, N., Zou, K. H., Goldhaber, S. Z., *et al.*: Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA*, **293**: 2012-2017, 2005
- 6 Nakamura, M., Fujioka, H., Yamada, N., Sakuma, M., *et al.*: Clinical characteristics of acute pulmonary embolism in Japan. Results of a multicenter registry in Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol*, **24**: 132-138, 2001
- 7 Sakuma, M., Okada, O., Nakamura, M., Nakanishi, N., *et al.*: Recent developments in diagnostic imaging techniques and management for acute pulmonary embolism: multicenter registry by Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Intern. Med.*, **42**: 470-476, 2003

Clinical characteristics and short-term prognosis of acute pulmonary embolism in Tokushima

-results of a multicenter registry in Tokushima Pulmonary Embolism Study Group-

Naoki Suzuki and Yoshikazu Hiasa

Tokushima Pulmonary Embolism Study Group, Tokushima, Japan

SUMMARY

The purpose of this study was to assess clinical characteristics and short-term (30 days) prognosis of acute pulmonary embolism (APE) in Tokushima. This study was multicenter registry in Tokushima Pulmonary Embolism Study Group.

From October 2005 to September 2007, 43 APE patients were enrolled this study, but we could analyze 30 patients (70%). The mean age of the patients at diagnosis was 70.7 ± 5.3 yrs, male/female was 7/21, mean BMI was 22.4 ± 0.5 . The mortality rate at 30 days was 26% (8/30). Six patients died in the first day of admission. The majority of registry patients underwent multislice CT scans (60%), while only 16 patients (57.1%) analyzed D-dimmer. Thrombolysis was performed only 33%, but most of patients (90%) was received anticoagulant therapy. Evaluation of deep venous thrombosis was performed 86% by venous ultrasonography. After the diagnosis of venous thromboembolism, an inferior vena cava filter was implanted in 40%.

This is the first report that demonstrated the current status of APE in Tokushima prefecture. In this study shows poor outcomes of APE patients after admission. We must improve clinicians' awareness of APE, advances in diagnostic modalities and deep venous thrombosis.

Key words : acute pulmonary embolism, short-term prognosis, Tokushima, thrombus